

PVT1 在恶性肿瘤发生发展中的作用及机制^{*}

何 奕^{1,2,3)} 魏 芳^{1,2,3)} 张姗姗³⁾ 龚朝建^{2,4)} 郭 灿^{2,3)} 李夏雨⁵⁾
 李小玲^{1,2,3)} 周 鸣^{1,2,3)} 熊 炜^{1,2,3)} 李桂源^{1,2,3)} 曾朝阳^{1,2,3)**} 石 磊^{1,2,4)**}

⁽¹⁾ 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南省肿瘤医院, 长沙 410013;

⁽²⁾ 中南大学肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室, 长沙 410078;

⁽³⁾ 中南大学湘雅医院, 教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078; ⁽⁴⁾ 中南大学湘雅二医院, 长沙 410011;

⁽⁵⁾ 中南大学湘雅三医院, 湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室, 长沙 410013)

摘要 长链非编码 RNA 在调节细胞的生长、分化及其他生物学过程中具有重要作用, 且与恶性肿瘤等常见疾病密切相关。人类长链非编码 RNA PVT1 的编码基因由于位于染色体 8q24 这一脆性位点且临近癌基因 MYC 而受到广泛关注。浆细胞瘤可变异位基因 1(PVT1)在多种肿瘤中高表达, 是潜在的癌基因; PVT1 也能因染色体断裂重排而与其他基因形成新的融合基因影响恶性肿瘤的表型; PVT1 还可与 MYC 基因相互作用, 通过多种途径参与恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡等调控。本文对 PVT1 在恶性肿瘤发生发展中的作用及其机制进行综述。

关键词 恶性肿瘤, 长链非编码 RNA, PVT1, MYC

学科分类号 R73, Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0360

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度大于 200nt, 缺乏开放读码框, 不能翻译编码蛋白质的 RNA 分子^[1-2], 它们在真核细胞中普遍转录, 且随着生物复杂程度的升高, 基因组中 lncRNA 序列的比例也相应增大。最初研究者们认为 lncRNA 是基因组随机转录的“噪音”和“垃圾”, 不具备生物学功能, 但最近的研究发现, lncRNA 在调控真核细胞的生物学行为中起关键作用, 可以在表观遗传修饰、转录、翻译及翻译后水平调节基因的表达和蛋白质的功能, 参与了包括个体发育、免疫、生殖等基本生理过程^[3-14]。lncRNA 的表达和调控异常也与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 有些 lncRNA 能促进肿瘤的凋亡、抑制肿瘤的生长、发挥“抑癌基因”功能^[15-17]。有些则能促进肿瘤细胞增殖及侵袭转移, 导致肿瘤的发生, 发挥“癌基因”功能^[17-24]。

浆细胞瘤可变异位基因 1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)是 20 世纪 80 年代中期首次在鼠浆细胞瘤中发现的一个长链非编码 RNA 基因, 因其经常参与鼠浆细胞瘤染色体易位而得名^[25-26],

之后的研究发现 PVT1 基因位点也是人 Burkitt's 淋巴瘤常见的变异易位点^[27-28]。近年来越来越多的研究发现 PVT1 参与了多种恶性肿瘤的发生发展。

1 PVT1 在肿瘤中高表达

PVT1 在人体大部分正常组织中表达极低, 而在多种恶性肿瘤组织及肿瘤细胞株中高表达。例如, PVT1 在胃癌^[29-31]、非小细胞肺癌^[32-34]、宫颈癌^[21]及结直肠癌^[35]的组织 and 细胞株中均显著高表达, 且其表达上调与恶性肿瘤的浸润深度、TMN 分期及区域性淋巴结转移显著相关; 在胰腺导管癌组织中 PVT1 明显上调^[31, 36], 但行胰腺癌根治术后 PVT1 的表达水平又显著降低^[31]; 在肝癌发生的早期 PVT1 即出现明显的表达上调^[37], 且 PVT1 的表

^{*} 国家自然科学基金(81372907, 81472531, 81572787, 81672683, 81672993)和湖南省自然科学基金(2015JJ1022)资助项目。

^{**} 通讯联系人。Tel: 0731-84805412

曾朝阳。E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

石 磊。E-mail: shilei10@126.com

收稿日期: 2016-11-14, 接受日期: 2017-10-20

达与甲胎蛋白(AFP)的水平及高复发率密切相关, 是一个能预测肝癌复发的独立指标^[38]. 这些数据表明 PVT1 可能是一个重要的“瘤基因”, 参与了多种恶性肿瘤的发生发展, 同时也可以作为恶性肿瘤辅助诊断、疗效判断及预后预测的新的分子标记.

2 PVT1 在肿瘤中高表达的机制

2.1 基因融合

PVT1 基因位于人类染色体 8q24 区域(图 1)^[39], 在小鼠和大鼠中的同源染色体区域分别位于 15 号和 7 号染色体^[40-42]. 这是一个常见的染色体脆性位点(fragile site)^[42-43], 在外来致癌因素(例如病毒)的攻击下^[44-45], 该染色体位点发生断裂, 导致基因扩增、染色体重排以及易位等染色体结构变异(structure variation, SV)^[46-47], 基因扩增导致 PVT1 拷贝数增加, 这可能是其在多种肿瘤中高表达的原因之一. PVT1 的基因座扩增常表现为形成双微染色体(double minute chromosomes, DM)或形成均匀染色区(homogeneously staining region, HSR), 研究证实 PVT1 通过参与 DM 扩增、DM/HSR 扩增等方式形成新的融合基因^[48-50]. 染色体重排及易位也可形成一些新的融合基因, 在恶性肿瘤发生发展中发挥了重要的生物学功能.

PVT1 在基因座扩增时也可以导致染色体片段内或者染色体区段间的基因重排, 产生新的融合基因, 其中 PVT1 与其邻近的 MYC 形成新的融合基因最为常见^[43, 49]. 除此之外, 多个研究证实在 8 号染色体短臂上还有一些基因可以与 PVT1 形成融合基因, 例如 PVT1 和 NDRG1 (8q24.3) 形成 PVT1-NDRG1 嵌合转录本^[43], 和 EYA1(8q13.3) 基因 3 号外显子形成嵌合转录本 PVT1-EYA1 后, 翻译出缩短了的 EYA1 蛋白产物, 形成嵌合蛋白^[51], 与 CHD7 (8q12)形成融合基因, 在基因重排和扩增的双重作用下, 大量的 PVT1-CHD7 融合基因过表达^[52-53], 和 NSMCE2(8q24.13)外显子 3 融合形成新的 RNA PVT1-NSMCE2^[54].

如果染色体 8q24 区域断裂的同时其余染色体也发生了断裂, PVT1 还可以通过易位与不同染色体上的其他基因形成新的融合基因. 如 PVT1 的外显子 1 或 2 与 AKT3 (1q44)的 2 号外显子融合形成嵌合转录本 PVT1-AKT3 后, 编码丢失了 N 端的较短的 AKT3 蛋白, 其 PH 结构域不完整, 影响了蛋白的功能^[55]; PVT1 的 1 号外显子与 SUPT3H (6p21)的 3 号外显子发生断裂融合, 形成新的融合

基因 PVT1-SUPT3H, 翻译出的 SUPT3H 蛋白 N 端较野生型缩短了 17 个氨基酸^[56]; Kim H P 等^[48]发现 PVT1 与 4 个不同的基因产生了不同的融合转录: PVT1-ATE1(10q26.13)、PVT1-PPAPDC1A(10q26.12)、PVT1-PDHH (11p13) 和 PVT1-APIP (11p13); Nagoshi H 等^[57]发现, PVT1 外显子 1 与 16q23 的 WWOX 外显子 9 融合形成 PVT1-WWOX; 与 13q13 的 NBEA 外显子 3 融合形成 PVT1-NBEA. PVT1 也经常通过重排形成融合基因, 特别是在有 8q24 异常的高侵袭性 B-cell 淋巴瘤中 PVT1 发生重排的机率更高, 研究发现 t(8;22)的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)中 PVT1 与免疫球蛋白轻链基因 IGL (22q11)基因重排, 有 t(2;8)或 t(8;22)异位的 B 细胞淋巴瘤中 PVT1 则分别与免疫球蛋白 IG γ 或 κ 基因融合, 导致蛋白质产物缺失^[28]. PVT1 在各种肿瘤中已发现的融合基因汇总于表 1 中.

Table 1 The fusion gene of PVT1 in malignancy

表 1 恶性肿瘤中 PVT1 产生的融合基因

肿瘤类型	融合基因座	形成的融合基因	参考文献
急性早幼粒细胞白血病	8q24/8q24.13	PVT-NSMCE2	[50]
母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤	8q24/6p21	PVT1-SUPT3H	[56]
结直肠癌	8q24/8q24.21	PVT1-MYC	[49]
小细胞肺癌	8q24/8q13.3	PVT1-EYA1	[51]
	8q24/1q44	PVT1-AKT3	[55]
	8q24/8q12	PVT1-CHD7	[52-53]
胃癌	8q24/10q26.13	PVT1-ATE1	[48]
	8q24/10q26.12	PVT1-PPAPDC1A	
	8q24/11p13	PVT1-APIP	
	8q24/11p13	PVT1-PDHH	
髓母细胞瘤	8q24/8q24.21	PVT1-MYC	[43]
	8q24/8q24.3	PVT1-NDRG1	
淋巴瘤			
DLBCL	8q24/22q11	PVT1-IGL	[28]
BL	t(2, 8) or t(8, 22)	PVT1-IG γ or IG κ	[28]
多发性骨髓瘤	8q24/13q13	PVT1-NBEA	[57]
	8q24/16q23	PVT1-WWOX	

2.2 PVT1 与 MYC 相互作用影响肿瘤发生发展

PVT1 所在的染色体 8q24 区域是一个基因沙漠区域, 即 PVT1 上下游 2 M 碱基范围内仅有一个蛋白编码基因, 那就是著名的原癌基因 MYC, 其余均是非编码 RNA. 众所周知 MYC 编码的

c-MYC 蛋白是许多重要生长信号传导通路的交叉汇合点^[58]。PVT1 虽是 c-MYC 蛋白下游的靶基因,但在正常组织及转化细胞株中两者的表达模式有显著不同:在许多正常组织中 c-MYC 具有相对高水平的表达,但 PVT1 则相对不足或根本测不到;而在转化的细胞株中 c-MYC 过表达, PVT1 的转录则显著升高,并且其表达可能依靠细胞中 c-MYC 蛋白的相对丰度,下调 c-MYC 的表达会减少 PVT1 的转录^[59]。在一些肿瘤细胞中下调 c-MYC 可导致 PVT1 的表达下调,但 PVT1 敲低后对 MYC 的 mRNA 无影响,仅抑制了 MYC 蛋白的表达水平^[60]。Carramusa 等^[59]研究发现 PVT1 基因启动子区域包含 2 个非经典的 c-MYC 结合位点,即 2 个 E-box(E-box CACGCG), c-MYC 蛋白可通过这 2 个 E-box 调节 PVT1 的转录;Northcott 等^[43]也证实了这个结果并提出在有 PVT1-MYC 融合的肿瘤中,

MYC 通过 PVT1 启动子增强其自身的表达,形成一个正反馈模型(图 1)。所以从 MYC 驱动的结肠癌细胞中去除 PVT1 会减弱其致癌能力,而在乳腺癌中, PVT1 可以通过阻止 c-MYC 蛋白的第 58 位苏氨酸磷酸化,稳定 c-MYC 蛋白,促进肿瘤的发生^[46]。

MYC 与 PVT1 可通过共同扩增协同发挥作用促进肿瘤发生。例如 MYC 和 PVT1 共同扩增协同促进恶性胸膜间皮瘤发生^[61];在小鼠原发骨肉瘤中检测到染色体 15D1(对应于人类染色体 8q24 的位置)双微染色体, MYC 和 PVT1 基因座同样高频扩增^[62]。在小鼠模型中人为改造 MYC-PVT1 所在染色体片段,使其拷贝数增加后,小鼠体内经典 WNT/ β -catenin 通路中关键调节分子 RSPO1 的表达增加,加速了肿瘤的发生,而单个的 MYC 或 PVT1 基因拷贝数增加不足以发生这种情况^[63]。

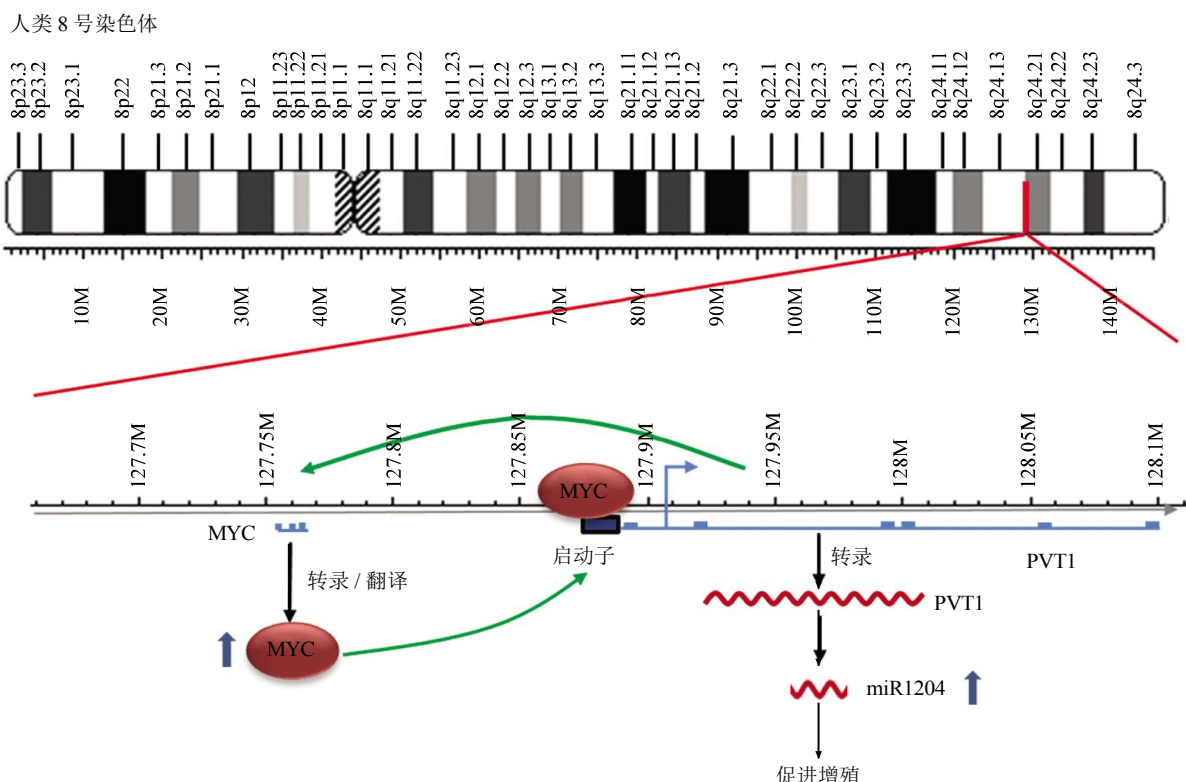


Fig. 1 Location and interaction of PVT1 and MYC

图 1 PVT1 和 MYC 在人类染色体上的分布及相互作用机制

3 PVT1 在肿瘤发生发展中的作用机制

3.1 ceRNA 机制

PVT1 除了作为 lncRNA 调控其他蛋白或蛋白

质编码基因促进肿瘤发生发展外,还可以通过 miRNA 发挥作用。例如正常乳腺组织中 miRNA 介导的交互作用网络(miRNA-mediated interactions network, MMI-network)模型中发现 PVT1 是这个

网络中的关键调节分子. 最近的研究发现 lncRNA 可以通过 lncRNA→miRNA→mRNA 这一新的调控模式对传统的 miRNA→mRNA 基因调控模式进行补充, 作为 ceRNA 与 miRNA 相互作用, 参与靶基因的表达调控^[64-66]. PVT1 在这个网络中作为 ceRNA 与 miR-200 家族发生交互作用调节一系列 mRNA 的表达, 但在乳腺癌 MMI 网络中, 这种交互作用丧失, 由 PVT1 作为 miRNA 海绵的调控程序完全废止, 而其他的 lncRNA-miRNA 交互网络被激活^[67].

除了在正常发育的组织中, lncRNA PVT1 在多种肿瘤中也可以通过“海绵”吸附的方式作为 ceRNA 与 miRNA 作用, 调控 miRNA 的表达从而调节下游靶基因的表达水平. 首先 PVT1 本身可以编码一系列 miRNAs, 其中 miR-1204 的研究最多, 由于 PVT1 与免疫球蛋白基因融合转录, 导致 PVT1 受到免疫球蛋白启动子的大量转录, 或 PVT1 与 MYC 融合通过前面所述的反馈环路增强 PVT1 的转录, 都可以导致 PVT1 编码的 miR-1204 的高表达, 调控 miR-1204 下游基因, 促进肿瘤细胞的增殖^[68]. 另有研究发现, PVT1 还是 p53 的靶

基因, 其中 miR-1204 可直接受 p53 的调控, PVT1 基因中 p53 的结合位点位于 PVT1 转录起始点下游大约 1 200 bp, miR-1204 茎环序列上游 172 bp, 处于 PVT1 外显子 1A 和 1B 之间, 在某些情况下, 这个位点与内源性 p53 相结合, 调控下游 miR-1204 的表达抑制细胞增殖, 促进凋亡, 发挥抑癌作用^[69]. PVT1 在胃癌中通过调控 miR-152 上调 CD151 和 FGF2 的表达促进癌细胞增殖^[70]; 在肝星形细胞瘤中通过调控 miR-152 抑制 PTCH1 的表达促进瘤细胞增殖^[71]; 在食道癌中通过调控 miR-203 抑制 LASP1 的表达促进细胞的增殖^[72]; 在骨肉瘤中通过调控 miR-195 上调 BCL2、CCND1 和 FASN 的表达促进细胞的增殖^[73]. PVT1 也可以通过直接调控其他 miRNAs 发挥作用. 例如 PVT1 招募 EZH2 到 miR-200b 的启动子上, 通过增加 miR-200b 启动子上组蛋白 H3K27me3 的水平, 抑制 miR-200b 的表达促进肿瘤细胞的增殖及迁移 (图 2)^[74]. PVT1 还是 miR-1207-5p 的宿主基因, miR-1207-5p 的上调可以调控下游 STAT6 的表达, 影响周期蛋白 CDKN1A 和 CDKN1B 促进瘤细胞增殖^[75].

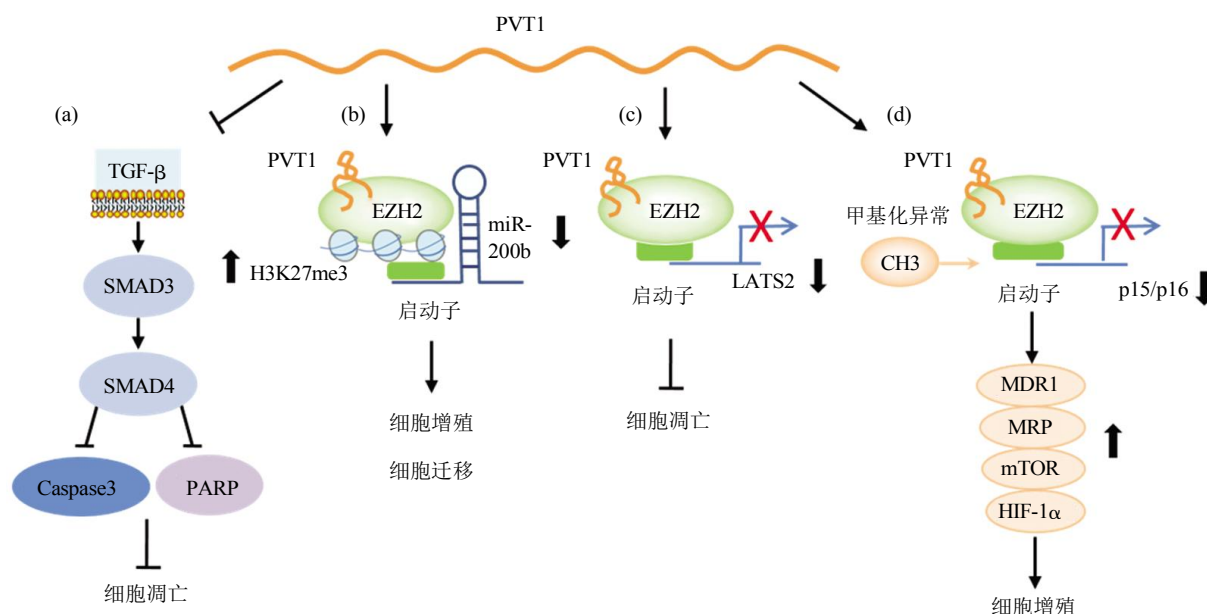


Fig. 2 Mechanisms of PVT1 in carcinogenesis of carcinoma

图 2 PVT1 在肿瘤发生发展中的作用机制

(a) PVT1 调控 TGF- β 信号通路抑制瘤细胞凋亡. (b) PVT1 调控 microRNA 的表达促进瘤细胞增殖迁移. (c) PVT1 调控靶基因转录和易位抑制瘤细胞凋亡. (d) PVT1 调控周期蛋白甲基化促进瘤细胞增殖.

PVT1 还能通过调节 miRNA 调节癌细胞的干性, 研究发现 PVT1 通过调控 miR-1207-5p 的表达

调控结肠癌细胞干性^[76]. 而在关于肝癌的研究中研究者则证实 Nop2 可作为 RNA 结合蛋白与 PVT1

相连, PVT1 通过增强 Nop2 蛋白的稳定性上调 Nop2, 获得干细胞样特性调节细胞功能^[37].

3.2 其他作用机制

PVT1 可以独立发挥对下游基因的调控作用^[7]. PVT1 能抑制 TGF- β 信号通路 SMAD4 蛋白表达, 抑制 PARP 和 Caspase 3 的断裂(cleaved)和激活, 抑制细胞凋亡^[61]. Wan 等^[33]发现, PVT1 可促进 EZH2 结合到 LATS2 的启动子, 通过抑制 LATS2 转录和异位表达抑制凋亡, EZH2 基因属于 PcG 基因家族, 是 PRC2 中起关键作用的核心基因, 具有催化蛋白组蛋白甲基化, 参与 DNA 甲基化等作用. PVT1 也被发现在某些化疗抵抗患者的组织及化疗抵抗细胞株中高表达, 由于 PVT1 可以抑制肿瘤细胞凋亡, 因而在多种肿瘤中还可以使肿瘤表现出对顺铂和吉西他滨等化疗药物的敏感性下降, 导致细胞耐药^[61, 78-80]. 此外 PVT1 通过募集 EZH2 调控 p15/p16 基因启动子区域的异常甲基化, 下调 p15/p16^[30, 81], 上调 MDR1、MRP、mTOR 及 HIF-1 α 的促进细胞增殖、抗凋亡的能力^[82]. 在甲状腺癌中 PVT1 通过募集 EZH2 及调节 TSHR 的表达参与促甲状腺癌形成^[83]. 肺癌中 PVT1 也能通过调控多种与细胞周期相关的基因(例如 p15、p16^[32]、POLA2、POLD1、MCM4、MCM5 和 MCM6^[84]), DNA 复制相关基因(如 POLA2、POLD1 和 MCM5)等的表达, 抑制 PVT1 的表达可以减少这些基因的表达, 表明 PVT1 通过调控这些重要基因而在肺癌的发展中起到关键的作用^[32].

4 展 望

目前对于 PVT1 在恶性肿瘤发生中的作用机制已有不少研究, 但是还有一些值得进一步深入探讨的问题, 首先, PVT1 与其他基因的融合在多种恶性肿瘤中都非常常见, 但 PVT1 产生的新融合基因目前尚未完全被发现, 且还只有少数几个融合基因的功能被阐明, 是不是所有的 PVT1 基因融合性改变在肿瘤发生发展过程中都有生物学意义, 它们又是如何调节下游信号通路, 这些都值得进一步探索. 其次, 长链非编码 RNA 通过结合并募集特定的表观修饰酶复合物至目标基因区域, 改变靶基因染色质或 DNA 修饰状态从而会影响该靶基因的表达^[85], PVT1 可以通过招募 EZH2 到 miRNA 的启动子上, 影响组蛋白修饰的水平, 调控 miRNA 的表达促进肿瘤增殖, 但其具体是通过哪条信号通路, 启动了下游哪些相关基因的表达需要进一步的研

究. PVT1 虽然定位于癌基因, 但在正常的细胞分化发展中也具有不容忽视的调控作用. 且目前已有报道表明 PVT1 可能受 p53 的调控发挥抑癌作用^[69]. p53 与 miRNA、mRNA 及 lncRNA 之间存在多个层面的调控关系, 形成了错综复杂的调控网络^[86-87]. PVT1 具有编码 miRNA 的作用, p53 蛋白是怎样调节 PVT1 编码的 miRNA 而发挥作用, 其具体的作用机制是什么需要进一步研究, PVT1 编码的 miRNA 是否也调控着 PVT1 的转录与剪切尚未见报道. 而 c-MYC 和 p53 作为重要的癌基因和抑癌基因, 在 PVT1 的表达调控中如何竞争, 也是非常有意思的课题.

临床应用方面, lncRNA PVT1 由于在多种肿瘤中都表达上调, 且可以通过加速细胞周期, 促进肿瘤增殖, 抑制细胞凋亡, 促进肿瘤细胞耐药, 因而有可能作为恶性肿瘤新的诊断和预后分子标记, 并有可能成为肿瘤治疗新的潜在的靶点. 总之, 深入阐明 PVT1 及其上下游调控信号通路网络, 将有助于我们完整地理解它的生物学功能, 研发基于 PVT1 的恶性肿瘤精准诊疗方案, 促进其尽早应用于肿瘤临床.

参 考 文 献

- [1] Hung T, Chang H Y. Long noncoding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms. *RNA Biol*, 2010, **7**(5): 582-585
- [2] Gong Z, Zhang S, Zhang W, *et al.* Long non-coding RNAs in cancer. *Science China Life Sciences*, 2012, **55**(12): 1120-1124
- [3] Liu H. Linking lncRNA to genomic stability. *Science China Life Sciences*, 2016, **59**(3): 328-329
- [4] Cheng L, Ming H, Zhu M, *et al.* Long noncoding RNAs as Organizers of Nuclear Architecture. *Science China Life sciences*, 2016, **59**(3): 236-244
- [5] Wang C, Li G, Wu Y, *et al.* LincRNA1230 inhibits the differentiation of mouse ES cells towards neural progenitors. *Science China Life Sciences*, 2016, **59**(5): 443-454
- [6] Mercer T R, Mattick J S. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, **20**(3): 300-307
- [7] Johnsson P, Lipovich L, Grander D, *et al.* Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1840**(3): 1063-1071
- [8] 杨文志, 张 萃, 王冠楠, 等. 基因组印记中的长非编码 RNA. *生物化学与生物物理进展*, 2016, **43**(5): 461-471
- [9] Yang W Z, Zhang C, Wang G N, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2016, **43**(5): 461-471
- [9] Chen J, Xue Y. Emerging roles of non-coding RNAs in epigenetic regulation. *Science China Life Sciences*, 2016, **59**(3): 227-235
- [10] 曾朝阳, 李 昊, 龚朝建, 等. 长链非编码 RNA AFAP1-AS1 促进

- 肿瘤侵袭转移. 生物化学与生物物理进展, 2015, **42**(12): 1155–1158
- Zeng Z Y, Bo Hao, Gong Z J, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2015, **42**(12): 1155–1158
- [11] Fan C, Tang Y, Wang J, *et al.* Role of long non-coding RNAs in glucose metabolism in cancer. Molecular Cancer, 2017, **16**(1): 130
- [12] 郝亚静, 骆健俊, 张 宝, 等. RNA 翻译的复杂性: 不翻译、部分翻译、从头翻译及过度翻译. 生物化学与生物物理进展, 2017, **44**(7): 547–556
- Hao Y J, Luo J J, Zhang B, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2017, **44**(7): 547–556
- [13] 夏 莉, 周玉峰. 长链非编码 RNA 的免疫调节机制研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2017, **44**(7): 557–564
- Xia L, Zhou Y F. Prog Biochem Biophys, 2017, **44**(7): 557–564
- [14] Tu C, Zeng Z, Qi P, *et al.* Genome-Wide analysis of 18 Epstein-Barr viruses isolated from primary nasopharyngeal carcinoma biopsy specimens. J Virol, 2017, **91**(17): e00301–17
- [15] Gong Z, Zhang S, Zeng Z, *et al.* LOC401317, a p53-regulated long non-coding RNA, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in the nasopharyngeal carcinoma cell line HNE2. PLoS One, 2014, **9**(11): e110674
- [16] Tang Y, Wang J, Lian Y, *et al.* Linking long non-coding RNAs and SWI/SNF complexes to chromatin remodeling in cancer. Molecular Cancer, 2017, **16**(1): 42
- [17] Tang Y, He Y, Shi L, *et al.* Co-expression of AFAP1-AS1 and PD-1 predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. Oncotarget, 2017, **8**(24): 39001–39011
- [18] Wang Y, Xue D, Li Y, *et al.* The long noncoding RNA MALAT-1 is a novel biomarker in various cancers: a meta-analysis based on the GEO database and literature. Journal of Cancer, 2016, **7**(8): 991–1001
- [19] 李雨薇, 王裕民, 张雪莹, 等. 长链非编码 RNA HOTAIR 在恶性肿瘤中的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2015, **42**(3): 228–235
- Li Y W, Wang Y M, Zhang X Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2015, **42**(3): 228–235
- [20] Bo H, Gong Z, Zhang W, *et al.* Upregulated long non-coding RNA AFAP1-AS1 expression is associated with progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. Oncotarget, 2015, **6**(24): 20404–20418
- [21] Zeng Z, Bo H, Gong Z, *et al.* AFAP1-AS1, a long noncoding RNA upregulated in lung cancer and promotes invasion and metastasis. Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2016, **37**(1): 729–737
- [22] Yu J, Liu Y, Gong Z, *et al.* Overexpression long non-coding RNA LINC00673 is associated with poor prognosis and promotes invasion and metastasis in tongue squamous cell carcinoma. Oncotarget, 2017, **8**(10): 16621–16632
- [23] Yu J, Liu Y, Guo C, *et al.* Upregulated long non-coding RNA LINC00152 expression is associated with progression and poor prognosis of tongue squamous cell carcinoma. Journal of Cancer, 2017, **8**(4): 523–530
- [24] Yang L, Tang Y, He Y, *et al.* High Expression of LINC01420 indicates an unfavorable prognosis and modulates cell migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. Journal of Cancer, 2017, **8**(1): 97–103
- [25] Webb E, Adams J M, Cory S. Variant (6 ; 15) translocation in a murine plasmacytoma occurs near an immunoglobulin kappa gene but far from the myc oncogene. Nature, 1984, **312**(5996): 777–779
- [26] Cory S, Graham M, Webb E, *et al.* Variant (6;15) translocations in murine plasmacytomas involve a chromosome 15 locus at least 72 kb from the c-myc oncogene. EMBO J, 1985, **4**(3): 675–681
- [27] Graham M, Adams J M. Chromosome 8 breakpoint far 3' of the c-myc oncogene in a Burkitt's lymphoma 2;8 variant translocation is equivalent to the murine pvt-1 locus. EMBO J, 1986, **5**(11): 2845–2851
- [28] Shtivelman E, Bishop J M. Effects of translocations on transcription from PVT. Mol Cell Biol, 1990, **10**(4): 1835–1839
- [29] Yuan C L, Li H, Zhu L, *et al.* Aberrant expression of long noncoding RNA PVT1 and its diagnostic and prognostic significance in patients with gastric cancer. Neoplasia, 2016, **63**(3): 442–449
- [30] Kong R, Zhang E B, Yin D D, *et al.* Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16. Molecular Cancer, 2015, **14**: 82
- [31] Xie Z, Chen X, Li J, *et al.* Salivary HOTAIR and PVT1 as novel biomarkers for early pancreatic cancer. Oncotarget, 2016, **7**(18): 25408–25419
- [32] Cui D, Yu C H, Liu M, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 as a novel biomarker for diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer. Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine, 2016, **37**(3): 4127–4134
- [33] Wan L, Sun M, Liu G J, *et al.* Long noncoding RNA PVT1 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation through epigenetically regulating LATS2 expression. Molecular Cancer Therapeutics, 2016, **15**(5): 1082–1094
- [34] Yang Y R, Zang S Z, Zhong C L, *et al.* Increased expression of the lncRNA PVT1 promotes tumorigenesis in non-small cell lung cancer. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, **7**(10): 6929–6935
- [35] Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, *et al.* Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers. British Journal of Cancer, 2014, **110**(1): 164–171
- [36] Huang C, Yu W, Wang Q, *et al.* Increased expression of the lncRNA PVT1 is associated with poor prognosis in pancreatic cancer patients. Minerva Medica, 2015, **106**(3): 143–149
- [37] Wang F, Yuan J H, Wang S B, *et al.* Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2. Hepatology, 2014, **60**(4): 1278–1290
- [38] Ding C, Yang Z, Lv Z, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 is associated with tumor progression and predicts recurrence in

- hepatocellular carcinoma patients. *Oncology Letters*, 2015, **9** (2): 955–963
- [39] Shtivelman E, Bishop J M. The PVT gene frequently amplifies with MYC in tumor cells. *Mol Cell Biol*, 1989, **9**(3): 1148–1154
- [40] Lemay G, Jolicoeur P. Rearrangement of a DNA sequence homologous to a cell-virus junction fragment in several Moloney murine leukemia virus-induced rat thymomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, **81**(1): 38–42
- [41] Jolicoeur P, Villeneuve L, Rassart E, *et al.* Mouse chromosomal mapping of a murine leukemia virus integration region (Mis-1) first identified in rat thymic leukemia. *J Virol*, 1985, **56**(3): 1045–1048
- [42] Mengle-Gaw L, Rabbitts T H. A human chromosome 8 region with abnormalities in B cell, HTLV-I+ T cell and c-myc amplified tumours. *EMBO J*, 1987, **6**(7): 1959–1965
- [43] Northcott P A, Shih D J, Peacock J, *et al.* Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature*, 2012, **488**(7409): 49–56
- [44] Ferber M J, Eilers P, Schuurin E, *et al.* Positioning of cervical carcinoma and Burkitt lymphoma translocation breakpoints with respect to the human papillomavirus integration cluster in FRA8C at 8q2413. *Cancer Genet Cytogenet*, 2004, **154**(1): 1–9
- [45] Nakanishi G, Fujii K, Asagoe K, *et al.* Human papillomavirus genome integration in multifocal vulvar Bowen's disease and squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*, 2009, **34**(8): e965–967
- [46] Tseng Y Y, Moriarity B S, Gong W, *et al.* PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase. *Nature*, 2014, **512**(7512): 82–86
- [47] Asker C, Maren C, Coviello D, *et al.* Amplification of c-myc and pvt-1 homologous sequences in acute nonlymphatic leukemia. *Leuk Res*, 1988, **12**(6): 523–527
- [48] Kim H P, Cho G A, Han S W, *et al.* Novel fusion transcripts in human gastric cancer revealed by transcriptome analysis. *Oncogene*, 2014, **33**(47): 5434–5441
- [49] L'abbate A, Macchia G, D'addabbo P, *et al.* Genomic organization and evolution of double minutes/homogeneously staining regions with MYC amplification in human cancer. *Nucleic Acids Research*, 2014, **42**(14): 9131–9145
- [50] Taniwaki M. [Recent advancements in molecular cytogenetics for hematological malignancies: identification of novel PVT1 fusion genes]. [Rinsho ketsueki] *The Japanese Journal of Clinical Hematology*, 2015, **56**(10): 2056–2065
- [51] Xu P X, Cheng J, Epstein J A, *et al.* Mouse Eya genes are expressed during limb tendon development and encode a transcriptional activation function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (22): 11974–11979
- [52] Pleasance E D, Stephens P J, O'meara S, *et al.* A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*, 2010, **463**(7278): 184–190
- [53] Campbell P J, Stephens P J, Pleasance E D, *et al.* Identification of somatically acquired rearrangements in cancer using genome-wide massively parallel paired-end sequencing. *Nat Genet*, 2008, **40**(6): 722–729
- [54] Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, *et al.* 8q24 amplified segments involve novel fusion genes between NSMCE2 and long noncoding RNAs in acute myelogenous leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 2014, **7**: 68
- [55] Kim D, Sun M, He L, *et al.* A small molecule inhibits Akt through direct binding to Akt and preventing Akt membrane translocation. *J Biol Chem*, 2010, **285**(11): 8383–8394
- [56] Nakamura Y, Kayano H, Kakegawa E, *et al.* Identification of SUPT3H as a novel 8q24/MYC partner in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with t(6;8)(p21;q24) translocation. *Blood Cancer Journal*, 2015, **5**(4): e301
- [57] Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, *et al.* Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Research*, 2012, **72**(19): 4954–4962
- [58] Dang C V. MYC on the path to cancer. *Cell*, 2012, **149**(1): 22–35
- [59] Carramusa L, Contino F, Ferro A, *et al.* The PVT-1 oncogene is a Myc protein target that is overexpressed in transformed cells. *Journal of Cellular Physiology*, 2007, **213**(2): 511–518
- [60] Zeng C, Yu X, Lai J, *et al.* Overexpression of the long non-coding RNA PVT1 is correlated with leukemic cell proliferation in acute promyelocytic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 2015, **8**(1): 126
- [61] Riquelme E, Suraokar M B, Rodriguez J, *et al.* Frequent coamplification and cooperation between C-MYC and PVT1 oncogenes promote malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2014, **9**(7): 998–1007
- [62] Rao P H, Zhao S, Zhao Y J, *et al.* Coamplification of Myc/Pvt1 and homozygous deletion of Nlrp1 locus are frequent genetics changes in mouse osteosarcoma. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 2015, **54**(12): 796–808
- [63] Sarver A L, Murray C D, Temiz N A, *et al.* MYC and PVT1 synergize to regulate RSPO1 levels in breast cancer. *Cell Cycle*, 2016, **15**(7): 881–885
- [64] 连 瑜, 李夏雨, 唐艳艳, 等. LncRNA 作为 ceRNA 调控肿瘤的发生发展. *生物化学与生物物理进展*, 2016, **43**(3): 219–225
- Lian Y, Li X Y, Tang Y Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2016, **43**(3): 219–225
- [65] Wang Y, Mo Y, Gong Z, *et al.* Circular RNAs in human cancer. *Molecular Cancer*, 2017, **16**(1): 25
- [66] 郑 伟, 董 洁, 李少华, 等. LncRNA-GASS 抑制 miR-21 介导的非完全匹配靶 mRNA 降解. *生物化学与生物物理进展*, 2017, **44**(7): 580–590
- Zheng W, Dong J, Li S H. *Prog Biochem Biophys*, 2017, **44**(7): 580–590
- [67] Paci P, Colombo T, Farina L. Computational analysis identifies a sponge interaction network between long non-coding RNAs and messenger RNAs in human breast cancer. *BMC Systems Biology*, 2014, **8**: 83
- [68] Beck-Engeser G B, Lum A M, Huppi K, *et al.* Pvt1-encoded

- microRNAs in oncogenesis. *Retrovirology*, 2008, **5**: 4
- [69] Barsotti A M, Beckerman R, Laptenko O, *et al.* p53-Dependent induction of PVT1 and miR-1204. *J Biol Chem*, 2012, **287**(4): 2509–2519
- [70] Li T, Meng X L, Yang W Q. Long Noncoding RNA PVT1 Acts as a "Sponge" to Inhibit microRNA-152 in Gastric Cancer Cells. *Dig Dis Sci*, 2017, **62**(11): 3021–3028
- [71] Zheng J, Yu F, Dong P, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 activates hepatic stellate cells through competitively binding microRNA-152. *Oncotarget*, 2016, **7**(39): 62886–62897
- [72] Li P D, Hu J L, Ma C, *et al.* Upregulation of the long non-coding RNA PVT1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by acting as a molecular sponge of miR-203 and LASP1. *Oncotarget*, 2017, **8**(21): 34164–34176
- [73] Zhou Q, Chen F, Zhao J, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 promotes osteosarcoma development by acting as a molecular sponge to regulate miR-195. *Oncotarget*, 2016, **7**(50): 82620–82633
- [74] Zhang S, Zhang G, Liu J. Long noncoding RNA PVT1 promotes cervical cancer progression through epigenetically silencing miR-200b. *APMIS*, 2016, **124**(8): 649–658
- [75] Yan C, Chen Y, Kong W, *et al.* PVT1-derived miR-1207-5p promotes breast cancer cell growth by targeting STAT6. *Cancer Sci*, 2017, **108**(5): 868–876
- [76] Farhana L, Antaki F, Anees M R, *et al.* Role of cancer stem cells in racial disparity in colorectal cancer. *Cancer Medicine*, 2016, **5**(6): 1268–1278
- [77] Guan Y, Kuo W L, Stilwell J L, *et al.* Amplification of PVT1 contributes to the pathophysiology of ovarian and breast cancer. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2007, **13**(19): 5745–5755
- [78] Iden M, Fye S, Li K, *et al.* The lncRNA PVT1 contributes to the cervical cancer phenotype and associates with poor patient prognosis. *PloS One*, 2016, **11**(5): e0156274
- [79] Liu E, Liu Z, Zhou Y, *et al.* Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in ovarian cancer cells promotes cisplatin resistance by regulating apoptotic pathways. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, **8**(11): 20565–20572
- [80] You L, Chang D, Du H Z, *et al.* Genome-wide screen identifies PVT1 as a regulator of Gemcitabine sensitivity in human pancreatic cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, **407**(1): 1–6
- [81] Li T, Mo X, Fu L, *et al.* Molecular mechanisms of long noncoding RNAs on gastric cancer. *Oncotarget*, 2016, **7**(8): 8601–8612
- [82] Zhang X W, Bu P, Liu L, *et al.* Overexpression of long non-coding RNA PVT1 in gastric cancer cells promotes the development of multidrug resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, **462**(3): 227–232
- [83] Zhou Q, Chen J, Feng J, *et al.* Long noncoding RNA PVT1 modulates thyroid cancer cell proliferation by recruiting EZH2 and regulating thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR). *Tumour*, 2016, **37**(3): 3105–3113
- [84] Wu X, Ruan L, Yang Y, *et al.* Identification of crucial regulatory relationships between long non-coding RNAs and protein-coding genes in lung squamous cell carcinoma. *Molecular and Cellular Probes*, 2016, **30**(3): 146–152
- [85] 陈晓敏, 张栋栋, 骆键俊, 等. 长非编码 RNA 研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(10): 997–1009
- Chen X M, Zhang D D, Luo J J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(10): 997–1009
- [86] He B, Li W, Wu Y, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell metastasis and invasion by targeting long non-coding RNA LOC553103. *Cell Death & Disease*, 2016, **7**(9): e2353
- [87] 龚朝建, 黄宏斌, 徐柯, 等. microRNAs 与 TP53 基因调控网络研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(12): 1133–1144
- Gong Z J, Huang H B, Xu K, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(12): 1133–1144

The Role and Mechanism of PVT1 in Promoting Human Cancer Progression*

HE Yi^{1,2,3)}, WEI Fang^{1,2,3)}, ZHANG Shan-Shan³⁾, GONG Zhao-Jian^{2,4)}, GUO Can^{2,3)}, LI Xia-Yu⁵⁾,

LI Xiao-Ling^{1,2,3)}, ZHOU Ming^{1,2,3)}, XIONG Wei^{1,2,3)}, LI Gui-Yuan^{1,2,3)}, ZENG Zhao-Yang^{1,2,3)**}, SHI Lei^{1,2,4)**}

⁽¹⁾ Hunan Cancer Hospital and The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China;

⁽²⁾ Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China;

⁽³⁾ Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education,

Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410078, China;

⁽⁴⁾ The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;

⁽⁵⁾ Hunan Key Laboratory of Nonresolving Inflammation and Cancer, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract In recent years, long non-coding RNA is found to play an important role in the regulation of cell growth, differentiation and other biological functions, and is closely related to the occurrence and development of cancer. The long non-coding RNA gene, PVT1, located in the fragile chromosome 8q24 region has been widely concerned. LncRNA PVT1 is highly expresses in many types of cancer, and act as potential oncogene. It is commonly to form new fusion gene by chromosome break, and translocation, and regulation of tumor cell function; it also interact with MYC and participate in tumor cell proliferation, apoptosis by multiple pathways. However, the specific molecular mechanisms that occur in the development of cancer still need further research. In this paper, we summarized the features, functions and roles of PVT1 in human cancer.

Key words cancer, long non-coding RNA, PVT1, MYC

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0360

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81372907, 81472531, 81572787, 81672683, 81672993) and the Hunan Province Natural Sciences Foundation of China (2015JJ1022).

**Corresponding author. Tel: 86-731-84805412

ZENG Zhao-Yang. E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

SHI Lei. E-mail: shilei10@126.com

Received: November 14, 2016 Accepted: October 20, 2017